Aus der Frauenklinik
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

# Qualitative Veränderungen an den zytoplasmatischen Ribosenukleinsäuren foetaler und mütterlicher Rattenlebern nach Behandlung des Muttertieres mit 17-Hydrocorticosteronacetat (Hydrocortison)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

1962

vorgelegt von
GOTTFRIED GRZESCHIUCHNA
aus Leisnig/Sachsen

7235

Aus der Frauenklinik
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

# Qualitative Veränderungen an den zytoplasmatischen Ribosenukleinsäuren foetaler und mütterlicher Rattenlebern nach Behandlung des Muttertieres mit 17-Hydrocorticosteronacetat (Hydrocortison)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
GOTTFRIED GRZESCHIUCHNA
aus Leisnig/Sachsen

Dekan: Professor Dr. K. Brecht

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

2. Berichterstatter: Dozent Dr. H. J. Spechter

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0092

Qualitative Veränderungen an den zytoplasmatischen Ribosenukleinsäuren foetaler und mütterlicher Rattenlebern nach Behandlung des Muttertieres mit 17-Hydrocorticosteronacetat (Hydrocortison)

Gliederung:

A Vorwort.

B Eigene Befunde.

C Besprechung.

1.) Aufzählung der in der Literatur beschriebenen Leber- oder RNS-Veränderungen bei
   a) Ratten
   b) anderen Tieren
   c) Menschen
   d) allgemein

2.) Vermutungen der Literatur über den Mechanismus der Leberveränderungen, etwa die Wirkung der Corticosteroide auf
   a) Zellbild der Leber
   b) Zellbild anderer Organe
   c) auf den Stoffwechsel allgemein.

3.) Ansichten der Literatur über die diaplacentare Passage der Corticosteroide
   a) von der Mutter zum Foet
   b) vom Foet zur Mutter
   c) im Tierexperiment und beim Menschen

4.) Vergleich unserer Veränderungen mit denen der Literatur.
   a) beim Muttertier
   b) beim Foet
   c) bei überlebenden Foeten post partum

5.) Zusammenfassung und Schluß.

Exogene Einflüsse auf die Leibesfrucht gewinnen heute in der menschlichen und tierischen Pathologie immer mehr Interesse. Dieser Untersuchung liegt die Frage zugrunde, ob der Foet nach Abschluß der Organogenese im letzten Schwangerschaftsdrittel zu eigenen Reaktionen fähig ist, wenn seine Lebensbedingungen durch eine gezielte Änderung der humoralen Verhältnisse des Muttertieres beeinflußt werden. Unter Reaktionen verstanden wir dabei nicht nur regressive und degenerative Erscheinungen, sondern wir suchten auch nach Zeichen einer einigermaßen selbständigen Regulations- und Kompensationsfähigkeit des fötalen Organismus. Als quasi physiologischen Reiz wählten wir das Hydrocortison, als Indikator das qualitative Verhalten der zytoplasmatischen Ribosenukleinsäuren (RNS) der Leber von Muttertier und Foet bei der Ratte. Auf Veränderungen, die nicht unmittelbar die Leber-RNS betrafen, wurde gelegentlich eingegangen.

Methoden und Material

Verwendet wurden weiße weibliche Albinoratten mit einem Durchschnittsgewicht von 200 bis 250 Gramm. Die Tiere wurden gefüttert mit getrocknetem Brot, Altromin R® - Rattenfutter und gelegentlich mit Rüben, Tomaten oder grünem Salat. Das Futter stand immer in ausreichender Menge zur Verfügung. Die für den Versuch ausgesuchten Ratten wurden zu einem Bock gesetzt und täglich Vaginalabstriche mit einer ausgeglühten Platinöse von ihnen gemacht. Die Abstriche wurden nach Papanicolaou gefärbt und auf den Tag des Östrus (Brunst) hin untersucht. Konnte dieser diagnostiziert werden, so isolierten wir die Ratte und werteten den Tag als ersten der Gravidität. Zur nun folgenden Behandlung teilten wir die Versuchstiere in drei Gruppen ein:

I. Injektionen vom zweiten Tag der Gravidität,

II. " " achten " " "

III. " " vierzehnten Tag der Gravidität an.

In diesen Gruppen wurden den graviden Ratten fraktioniert unterschiedliche Hydrocortisondosen intrag-luteal injiziert. Die Injektionen wurden täglich ohne Unterbrechung gegeben. In den Gruppen wurden die Tiere wie folgt behandelt:

| | | |
|---|---|---|
| Gruppe I. | Vier Ratten mit | 6 x 5 mg |
| " II. | Vier Ratten mit | 4 x 5 mg |
| | Drei Ratten mit | 6 x 5 mg |
| | Zwei Ratten mit | 4 x 2,5 mg |
| " III. | Fünf Ratten mit | 4 x 5 mg |
| | Sechs Ratten mit | 6 x 5 mg |
| | Vier Ratten mit | 6 x10 mg |

Zur Kontrolle dienten zwölf gravide Ratten, die nicht oder mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden. Wir töteten die Tiere einen Tag vor dem Wurf durch Genickschlag ohne Narkose. 2mm dicke Leberscheiben von je drei Foeten und der Mutter wurden sofort in Carnoyscher Flüssigkeit fixiert. Es folgte eine zweistündige Spülung mit absolutem Alkohol und anschließend eine 24-stündige Behandlung mit Methylbenzoat und in üblicher Weise das Einbetten in Paraffin. 6 µ dicke Schnitte wurden in Gallocyanin-Chromalaun nach Einarson, Methylgrün-Pyronin, modifiziert nach Gössner, und HE gefärbt. Zur Kontrolle der Spezifität der Gallocyanin-Chromalaun Färbung wurden Präparate, deren RNS vorher 24 Stunden mit Perchlorsäure (10%) extrahiert worden waren (13/53), der gleichen Färbung unterzogen. Gefrierschnitte färbten wir zwecks Fettdarstellung mit Scharlachrot. Die mit Gallocyanin-Chromalaun gefärbten Präparate eigneten sich besonders gut zur Untersuchung.

Befunde:

Die Untersuchung der gefärbten Leberschnitte zeigte Veränderungen, die sich durchschnittlich entsprechend dem Dosierungsgrad verhielten. (Abb. 1-6). Meist war die foetale Leber stärker betroffen. Es handelte sich dabei um Tiere der Gruppe III und II, die mit den höchstverwendeten Dosen behandelt wurden. Im Bild der u n b e h a n d e l t e n f o e t a l e n Leber lagen die Zellen schwer oder nicht gegeneinander abgrenzbar vor, die RNS und der Kern waren

stark gefärbt. Neben den ungleich großen Leberzellkernen fanden sich zahlreiche mit Gallocyanin-Chromalaun sehr stark angefärbte Kerne aus der Blutbildungsreihe (Abb.4). Die RNS waren unter Berücksichtigung ihrer eigenen unregelmäßig kumulierten Struktur mehr oder weniger gleichmäßig über den Zelleib verteilt. Es fanden sich auch zahlreiche "lysigene" Räume (2/62). Bei den Lebern der u n b e h a n d e l t e n M u t t e r t i e r e zeichnete sich eine dichtere, gleichmäßig über die Zelle verteilte Struktur ab, die vorwiegend von den typischen Schollen (2/34) gebildet wurde. Der große runde Kern lag zentral in der gut begrenzten Leberzelle (Abb.1).

Demgegenüber kam es bei den mit niedrigen Dosen b e h a n d e l t e n F o e t e n zum Auftreten von intrazellulären, meist kleinen Vakuolen. Die RNS waren etwas verringert, mehr strangförmig, und oft der Zellmembran angelagert. Hochdosiert behandelte Foeten zeigten ein ziemlich typisches Bild, nämlich deutlich vergrößerte, helle Zellen, die von wenigen großen fettfreien Vakuolen ausgefüllt waren, und nur einige dünne Ergastoplasmastränge an der Zellperipherie aufwiesen. Der Kern lag meist zentral. Die Blutbildungszellen waren deutlich vermindert (Abb.5 und 6). Bei schwächerer Vergrößerung imponierte die Leberstruktur netzartig locker und hell, nur um die Zentralvenen ist ein schmaler Zellsaum stärker angefärbt. Man hat auch den Eindruck, daß die kleinen intrazellulären Vakuolen sich bei erhöhter Hormondosierung vergrößern und zusammenfließen. Die Scharlachrotfärbung fiel negativ aus.

Der Befund war bei den behandelten M u t t e r t i e r e n grundsätzlich der gleiche. Die schollige Struktur der RNS zerfällt, wenn auch nicht so auffällig, in feinere Partikel, die sich vorwiegend in der Zellperipherie konzentrieren. Der Kern bleibt meist zentral und wird von großen, weniger scharf begrenzten Vakuolen umgeben. Dieses Bild ist regelmäßiger als das der behandelten foetalen Lebern.

Die Veränderungen waren bei den foetalen Lebern gewöhnlich stärker als bei den mütterlichen (46/47). Die unauffälligsten Veränderungen zeigten die in der Frühgravidität behandelten Tiere der Gruppe I, obwohl diese mit 6 x 5 mg eine relativ hohe Dosis bekommen hatten. Von den 9 Ratten, die in den Gruppen II und III mit 4 x 5 mg behandelt wurden, zeigten sich die foetalen Lebern zweimal sehr stark verändert, viermal stark, und drei boten ein nur wenig verändertes Bild. Bei den 13 Ratten der Gruppe II und III, die wir mit 6 x 10 und 6 x 5 mg behandelt hatten, waren die Veränderungen noch eindrucksvoller; bei sechs Tieren konnte eine sehr starke, bei zwei eine starke und bei nur fünf eine geringe Abweichung von dem Leberzellbild der unbehandelten Ratten beobachtet werden. Bei den zwölf Kontrolltieren zeigte sich ein gleiches Leberzellbild, das wir als unverändert und normal betrachteten. Die mit 4 x 2,5 mg behandelten Ratten ließen nur unauffällige Zeichen des Hydrocortisoneinflusses erkennen. Wir fanden bei den hochdosiert behandelten Tieren der Gruppen I und II neben unverändert aussehenden Foeten aber auch abgestorbene, kleine, schmutzig-grünlich veränderte. Die histologische Untersuchung zeigte nekrotische, nicht differenzierbare Zellverbände. Gelegentlich fanden wir bei Tieren der Gruppe I in den Uterushörnern punktförmige braune Knötchen, die nicht weiter histologisch untersucht wurden. Vermutlich handelte es sich - wie bei A b t (1) um frühzeitig abgestorbene Keime.

Um das Schicksal der veränderten Lebern auch postnatal zu verfolgen, ließen wir Tiere der Gruppe III, die mit 6 x 10 mg behandelt worden waren, zum Wurf kommen. Wir untersuchten neben unbehandelten Kontrolltieren die Jungen am ersten Tag und jede weitere Woche nach der Geburt bis zur vierten. Dabei hatten wir folgende Ergebnisse: Die auffallende Blässe der behandelten Neugeborenen veranlaßte uns Hb-Bestimmungen durchzuführen. Die Werte lagen dabei in der ersten und zweiten Woche post partum 20 - 30 % unter den Werten der Kontrolltiere, waren aber nach 3 Wochen normal. Auf die

Verminderung der Blutbildungszellen in der foetalen Leber wurde bereits hingewiesen. Vakuolen waren zahlreich. Die RNS waren fein granuliert und verdichteten sich später zu den beschriebenen Schollen. Zu Ende der dritten Woche waren in den behandelten sowie Kontrolleberschnitten unerwartet zahlreiche große Vakuolen zu finden. Nach der vierten Woche waren die Vakuolen bei allen Tieren bis auf wenige verschwunden. Behandelte und unbehandelte Lebern zeigten keine regelmäßigen Unterschiede mehr. Das Resultat der Nebennierenuntersuchung war bei den neugeborenen Tieren zu allen Zeiten post partum ohne Unterschied zu den Kontrollen. Im Gegensatz dazu boten die Nebennieren der behandelten Muttertiere, besonders der Gruppe III, das Bild der regressiven Transformation zum deutlichen Unterschied zu den unbehandelten Tieren.

Besprechung:

Die in der Literatur angeführten Ergebnisse ähnlicher Arbeiten waren recht unterschiedlich. Über Beeinflussung der Leber-RNS durch Cortison berichten M a i w a l d und Mitarbeiter bei männlichen Ratten. Die quantitativen Auswertungen zeigten nach drei verschiedenen Methoden verschiedene Ergebnisse. Morphologisch beobachtete er eine Vergröberung der basophilen Schollen, perinucleäre optisch leere Höfe in der Peripherie und Intermediärzone der Leberläppchen, sowie vergrößerten Zellen. L o w e berichtet über vollkommenen Schwund der äthanolfällbaren RNS aus Lebermitochondrien und Mikrosomen bei Ratten, die mit Cortisonacetat behandelt worden waren. Cortison allein führt nach den Versuchen von P a t r i c k zu keinen Veränderungen, bei T a n y o l und Mitarbeitern zu Vakuolisierung, grober Körnung und Verlust der scharfen Umrisse des Cytoplasmas. Bei höheren Cortisongaben von täglich 3-10 mg zeigten die Leberabschnitte vereinzelt Nekrosen. Weiterhin fanden wir Berichte über Versuche

an anderen Tieren, die nach Cortisonbehandlung erhöhten Leber-RNS-gehalt (38) und Anstieg des Leberproteins (15/52) erkennen ließen, doch auch schwache Verminderung des Leberstickstoffgehaltes wurde beobachtet (7). T ö n d u r y beschrieb Veränderungen der foetalen RNS bei Mäusen, die zu unterschiedlichen Zeiten der embryonalen Entwicklung, ähnlich der von uns getroffenen Einteilung, mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. Chemische Faktoren, z.B. Cortison und Aminopterin, haben den gleichen Einfluß. Bei gleichzeitiger Verabreichung von RNS waren die Veränderungen nicht so stark oder fehlten. In der Frühgravidität behandelte Tiere zeigten eine hohe intrauterine Mortalität von 80 %, die überlebenden ließen zur Zeit der Geburt keine Veränderung erkennen. Er erinnerte in dem Zusammenhang daran, daß das Säugerei zur Zeit der Furchung ein ausgezeichnetes Vermögen besitzt, Substanzverluste zu regulieren. Zahlreiche Untersuchungen über die Reaktion anderer Organe durch Corticosteroide, sowohl post- (5/9/21/44/51/57) als auch praenatal (1/17/32/43/49/66) sind außerdem beschrieben worden. Beim Menschen wurde Fruchttod beobachtet, als täglich 100 mg Cortison zwischen der 22. und 26. Woche gegeben wurden (55).

Da sich unsere Untersuchungen auf die Histologie beschränken, stand im Mittelpunkt des Interesses die Beziehung der morphologischen Struktur der RNS zum Funktionszustand der Zelle. Die auch als Ergastoplasma (2) bezeichneten Zytoplasmastrukturen nehmen eine Schlüsselstellung im gesamten Stoffwechsel ein. Durch ihre Gestaltveränderung ist uns die Möglichkeit gegeben, auf optischem Wege einen gewissen Einblick in die Zellfunktion zu erhalten. Hierzu sei kurz das Wichtigste angedeutet (2/3/34). Die Gesamtheit der hauptsächlich aus RNS bestehenden basophilen Strukturen wird als Ergastoplasma bezeichnet und vom Grundplasma abgegrenzt. Das Ergastoplasma ist unbedingte Voraussetzung für jede Eiweißsynthese; es bildet feine Granula, Lamellen oder grobe Schollen. Bei übermäßiger funktioneller Beanspruchung verschwinden die gröberen Schollen, die Zelle blaßt ab, und die Zytoplasmastruktur

wird verwischt. Gleichzeitig werden um den Kern vermehrt RNS gebildet, es entsteht so um ihn ein dicht gefärbter RNS-Hof. Von hier wird der RNS-Nachschub für die gesamte Zelle geliefert. Ist durch Einwirkung einer Schädlichkeit die Zelle in ihrer Funktion gestört, so verarmt sie nach und nach mehr an RNS, dieser Chromolyse folgt eine Vakuolisierung und schließlich eine Cytolyse. Das histologische Bild ist schließlich das einer blasigen Entartung. Die wirksamen Schädlichkeiten können mannigfaltig sein (Sauerstoffmangel, experimentelle Hormonzufuhr, Hunger u.a.). Eine gröbere Strukturzeichnung spricht für eine funktionsbereite, ruhende oder funktionell beanspruchte, aber kompensierte Zelle. Perinukleäre RNS-Häufung und zellperiphere Abblassung weisen auf eine funktionelle Überbelastung hin, die schließlich unter Auflösung der Strukturen zum Zusammenbruch der Zelle führt. Krankhafte Veränderungen führen zu anabolen Prozessen, die aber oft in katabole umschlagen können. Es resultieren so sehr komplexe und schwer zu analysierende Bilder. Auch die einzelnen Zellen eines Organs haben nicht die gleiche Kompensationsfähigkeit gegenüber der funktionellen Beanspruchung, was eine Beurteilung erschwert.

Obwohl man heute weiß, daß Cortison und seine Derivate in diese Vorgänge eingreifen, sind die genauen Zusammenhänge noch weitgehend ungeklärt. Es soll im folgenden auf die Behauptungen und Vermutungen verschiedener Autoren eingegangen werden. H a u s c h i l d t und Mitarbeiter fanden eine Hemmung des Einbaus von $C^{14}$-Glykokoll in das Eiweiß von Rattenleberschnitten durch Desoxycorticosteron und Cortison, obwohl diese Hormone in vivo proteinanabol wirken. Er erklärt die Hemmung durch Oxydation der Cortisone und damit durch Entzug von Sauerstoff, der somit dem Eiweißaufbau verloren geht. Zu ähnlichen Resultaten kommen D i r s c h e r l und K l a u s , die in Leberhomogenaten nach Zusatz von 11-Desoxycorticosteron die Synthese eines Dipeptids verzögert fanden. Wegen der entgegen esetzten, also anabolen Wirkung in vivo sind sie der Ansicht, daß die Wirkungsrichtung von vielen, noch nicht zu

übersehenden Faktoren abhängt. Auf eine leichte Hemmwirkung der Hormone auf die Atmung führen K i t und B a r r o n eine katabole Wirkung von 17-Hydroxycorticosteron und 11-Dehydroxycorticosteron bei der Einlagerung von Aminosäuren zurück. Wichtig ist, daß in jedem Fall eine Beeinflussung stattfindet. C l a r k kommt zu dem Ergebnis, daß Cortison in der Leber anabol, im übrigen Organismus katabol wirkt. L e t t e r e r hält für bewiesen, daß Cortison lokal und allgemein hemmend auf die Gewebe wirkt. Dagegen hat Desoxycorticosteron einen lokal hemmenden und allgemein proliferierenden Effekt. P i n c u s und Mitarbeiter vermuten, daß die Nebennierenrindenhormone den Zellstoffwechsel über die Enzymbildung beeinflussen, M a i w a l d hält den Wirkungsmechanismus für ungeklärt. S t u d e r berichtet über Mitosehemmung wenig differenzierter mesenchymaler Gewebe und des thymolymphatischen Systems unter 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron. Eine generelle Hemmung der Zellteilungsaktivität kommt Cortison nicht zu. E l e r t stellt bei Ratten Thymusinvolution nach Glukocorticoidgaben fest. Über die Beeinflußbarkeit der Foeten durch Cortisonbehandlung der Mutter (55/68/66) meint K l o o s , daß möglicherweise nicht Cortison selbst, sondern Störungen der Placentafunktion in der f r ü hembryonalen Phase verantwortlich sind. Überhaupt galt es die Frage zu diskutieren, ob Cortison und seine Derivate die Placenta passieren. Auch hierzu sind zahlreiche Arbeiten veröffentlicht worden. Aus dem Bereich der experimentellen Pathologie wird über Mißbildungen, Abort- und Fruchtresorptionen nach Cortisonbehandlung trächtiger Ratten, Mäuse und Kaninchen berichtet (32/66/68). Wie verschieden selbst Tiere einer Art reagieren, zeigt T h a l h a m m e r , der bei fünf verschiedenen Mäusestämmen nach Cortisonvergiftung bei drei Stämmen 21 %, bei den übrigen 79 % Gaumenspalten findet. E l e r t hält es nicht für möglich, daß die foetale Nebennierenrinde bei Ratten in der Lage ist, die fehlenden mütterlichen Hormone zu ersetzen. Dagegen berichtet S m i t h über eine komplikationslose Gravidität mit normalem Partus bei Affen, die während der

Gravidität hypophysektomiert worden waren.
Die Beobachtungen beim Menschen entstammen vorwiegend Frauen mit gestörter Nebennierenrindenfunktion oder solchen, die Cortison während der Schwangerschaft bekamen. Neben der Cortisonproduktion der Placenta wird ein vikariierender Einstrom von Cortison aus der foetalen Nebenniere bei erhöhtem physiologischem Bedarf (45/60) oder bei bestehendem M.Addison der Mutter möglich gehalten (28/54/56/59). Vorübergehende Zeichen von Nebennierenrindenunterfunktion stellen M a r g u l i s und Mitarbeiter bei Neugeborenen fest, deren Mütter aus verschiedenen Indikationen ACTH und Cortison erhalten hatten. In einem anderen Fall wurde Fruchttod (55) und nach Methylandrostendiolbehandlung Pseudohermaphroditismus beobachtet (73). Schließlich halten andere Autoren die Passage von Cortison durch die Placenta zum Foeten, z.T. auf Grund eigener Versuche (42/43) für bewiesen und warnen vor der Anwendung, besonders im ersten Schwangerschaftsdrittel (45/55/66/68). K l o o s und S t a e m m l e r nehmen einen Übertritt von NNR-Hormonen für sehr wahrscheinlich an (33).

Nach unseren Ergebnissen war eine Veränderung der RNS sowohl für die mütterliche als auch für die foetale Leber unverkennbar. Sie erschien histologisch zunächst als eine Entleerung der zytoplasmatischen RNS-Depots. Nach den Ergebnissen von H a u c k geht damit gleichzeitig eine Kernvergrößerung einher. Es scheint somit eine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels über die vorgeschaltete Stufe, den Nukleinsäurestoffwechsel, abzulaufen. Obwohl histologisch eine exakte quantitative Bestimmung der RNS nicht möglich ist, ist der Grad der Aufhellung des foetalen Leberzellbildes so signifikant, daß mit den objektiven Zytoplasmaveränderungen sehr wahrscheinlich eine Verminderung der RNS einhergeht. Ob das Cortison an der foetalen Leber direkt angreifen kann, was eine Placentapassage voraussetzt, ist mit unseren Ergebnissen allerdings nicht sicher bewiesen. Immerhin zeigen mütterliche und foetale Lebern im wesentlichen die gleiche Reaktion, dies spricht für

eine direkte Beeinflussung. Es muß dahingestellt bleiben, ob es sich um eine spezifische Reizbeantwortung oder um einen isomorphen Reizeffekt als Reaktion auf intermediär entstandene Stoffwechselprodukte handelt (32). Für eine relativ spezifische Cortisonwirkung spricht die Verminderung der Blutbildungszellen bei den behandelten Foeten. Insgesamt hat die Placentapassage von Hydrocortison für unsere Fragestellung untergeordnete Bedeutung. Wir wollten vielmehr die Reaktions- und Kompensationsfähigkeit der foetalen Leber in der S p ä t schwangerschaft untersuchen. Die oben beschriebenen Ergastoplasmaveränderungen der Foeten v o r der Geburt zeigen, daß das foetale Lebergewebe auf einen exogenen Reiz zu reagieren vermag. Die Untersuchungen behandelter Foeten n a c h der Geburt zeigen, daß der Organismus des Neugeborenen die gesetzten Veränderungen innerhalb weniger Wochen von selbst ausgleichen kann.

## Z u s a m m e n f a s s u n g .

Es sollte die Reaktion des Ergastoplasmas von foetalen Rattenlebern bei Behandlung der Mutter mit Hydrocortison während der Gravidität morphologisch untersucht werden.

Dazu wurden gravide Ratten zu verschiedenen Zeiten fraktioniert mit Hydrocortison behandelt und die Foeten einen Tag vor dem Wurf untersucht.

Am stärksten waren die zytoplasmatischen RNS bei den Foeten verändert, die in der Spätgravidität mit hohen Dosen behandelt worden waren. Wir fanden dabei Strukturveränderungen und Verminderung der RNS sowie Auftreten von Zytoplasmavakuolen. Spätestens 4 Wochen nach dem Wurf hatte sich das Leberzellbild der als Foeten behandelten Tiere dem der unbehandelten Tiere wieder angeglichen.

Literaturverzeichnis.


1. Abt, K.R.: Geburtsh. und Frauenheilk. 13 (1953), 52

2. Altmann, H.W.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1 S.465 ff. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

3. Altmann, H.W.: Klin.Wschr. 33 (1955) 306

4. Ammon, R. u. Dirscherl, W.: Fermente-Hormone-Vitamine Bd. II/S. 458 ff. Georg Thieme, Stuttgart (1960)

5. Antopol, W.: Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 73 (1950), 262

6. Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 2. Aufl./S. 332-343, Georg Thieme, Stuttgart (1956)

7. Bass, A.D. u. Hope, A. Me Ardle: J. Pharmacol. a.Exper.Ther. 112 (1954), 268.

8. Bauer, J.: Med. Klin. (1954); 1677

9. Blunt, J.W., Plotz, Ch.M., Lattes, R., Howes, E., Meyer, K. u. Ragan, Ch.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 73 (1950),678.

10. Brachet, J.: In: Handbuch der Histochemie. Bd III/2 S. 44 ff. W. Graumann u. K.H. Neumann Gustav-Fischer, Stuttgart (1959)

11. Casperson, T. u. Thorell, B.: Chromosoma 2 (1941),132.

12. Clark, J.: J. Biol. Chem. 200 (1953), 69.

13. Cohrs, P. Jaffé, R., Meesen, H.: Pathologie der Laboratoriumstiere, S. 27, 417 ff. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958)

14. Courrier, R. u. Colonge, A.: Compt. rend. Acad. (Paris) 232 (1951), 1164.

15. Diczfalusy, E.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 148, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

16. Dirscherl, W. u. Otto, K.: Acta Endocrinologica 25 (1957), 64.

17. Elert, R.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 204, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

18. Elert, R.: Zeitschr. f. Gebh. u. Gynäk. 141 (1954), 229.

19. Fischer, F.G.: Naturwiss. 30 (1942), 377.

20. Gardner, L.J. u. Walton R.L.: Helvet. paediat. acta 9 (1954) 311.

21. Gardner, L.J.: J. Clin. Endocrin. 13 (1953), 941.

22. Gemzell, C.A.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 179, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

23. Gemzell, C.A.: Acta endocrinol. 17 (1954), 100.

24. Gössner, W.: Zschr. Wiss. Mikrosk. 61 (1952-53), 377.

25. Hauck, W.: Inauguraldissertation, Tübingen (1961), im Druck.

26. Hauschildt, J.D. u. Grossmann, C.M.: Endocrinology 53 (1953), 306.

27. Hegnauer, H.: Archiv. Gynäk. 181 (1952), 659.

28. Jores, A.: In: Probleme der fet. Endokrin. S.112, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

29. Kaufmann, E.: Spezielle Pathologische Anatomie. 11. u. 12. Aufl. Bd. I/2 S. 1346-1359, Walter de Gruyter u. Co., Berlin (1956)

30. Kettler, L.H.: Virch. Arch. 315 (1948), 587.

31. Kit, S.A., Barron, E.S.G.: Endocrinology 52 (1953), 1.

32. Kloos K.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 44, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

33. Kloos, K. u. Staemmler, H.J.: Virch. Arch. 324 (1953-54), 285.

34. Letterer, E.: Allgemeine Pathologie - Grundlagen und Probleme. Ein Lehrbuch. S. 54 ff. u. 771 ff., Georg Thieme, Stuttgart (1959)

35. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 13. Aufl. S. 116-125, Walter de Gruyter u. Co. Berlin (1955)

36. Lipp, W.: Histochemische Methoden, R. Oldenburg, München Lieferung 11-14 (1957), Lieferung 15 (1958)

37. Lowe, C.U., Williams, W.L. u. Thomas, L.: Proc. Soc. Exper. a. Med. 78 (1951), 818.

38. Lowe, C.U. u. Williams, W.L.: Proc. Soc. Exper. Biol. am. Med 84 (1953), 70.

39. Lowe, C.U.: Nat. Cancer Inst. 15 (1955), 1619.

40. Maiwald, H., Rick, W., Hübener, H.J., Sandritter W. u. Pillat, G.: Acta Endocrin. 25 (1957), 120.

41. Margulis, R.R. a. Hodgkinson, C.P.: Obst- Gynec. 1 (1953),276.

42. Migeon, C.J., Prystowski, H. Grumbach, M.M. u. Byron, M.C.: J. clin. Invest. 35 (1956), 488.

43. Migeon, C.J., Bertrand, J., Wall, P.E., Stempfel, R.S. u. Prystowsky, H.: In: Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology, Volume 11. Hormones in Blood. S. 338 J. & A. Churchill LTD. London (1957)

44. Molomut, N., Spain, D.M. a. Haber, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73 (1950), 416.

45. Napp, J.H.: In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Kuemmerle, H.P., Senn, A., Rentchnick, P. Goossens, N. S. 1044, Georg Thieme, Stuttgart (1960)

46. Neuweiler, W.: Schweiz. med. Wschr. 78 (1948), 53.

47. Oehme, J.: Ärztl. Wschr. 11 (1956), 862.

48. Patrick, R.S.: J. of Path. 70 (1955), 577.

49. Philipp, E.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 136 Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

50. Pincus, G.: J. clin. Endocrin. a, Metabol. 12 (1952), 1187.

51. Ragan, Ch., Howes, E.L., Plotz, Ch.M., Meyer, K. a. Blunt, J.W. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72 (1949), 718.

52. Roberts, S.: J. Biol. Chem. 200 (1953), 77.

53. Romeis, B.: Mikroskopische Technik, 15. Aufl. S. 56 ff. Leibnitz, München (1948).

54. Samuels, L.T., Evans, G.T. a. Mc Kelvey, J.L.: Endocrinology 32 (1943), 422.

55. Schmidt, A., Huurmann, G., u. Hansen, A.: Vox sanguinis 3 (1953), 134.

56. Schüller, E.: Acta endocrin. 25 (1957), 345.

57. Selye, H.: Brit. J. Exper. Path. 17 (1936), 234.

58. Smith, Ph. E.: Endocrinology 55 (1954), 655.

59. Staemmler, H.J.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 185 Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1956)

60. Staemmler, H.J.: Arch. Gynäk. 182 (1953), 521.

61. Starck, D.: "Embryologie" S. 459 ff., Georg Thieme, Stuttgart (1955)

62. Stenz, K.: Arch. für Gynäk. Bd. 191 (1959), 488.

63. Stenz, K.: Acta histochemica 5 (1958), 321.

64. Studer, A.: Z. Rheumaforschung 9 (1950), 337.

65. Tanyol, H. u. Rehfuss, M.E.: Americ. J.Digest. Dis 22 (1955), 169.

66. Thalhammer, O.: Wien. Klin. Wschr. 65 (1953), 1001.

67. Thiersch, J.B.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97 (1958), 888.

68. Töndury, G.: Vjschr. Naturf. Ges. Zürich 101 (1957), 93.

69. Tonutti, E.: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Path. 36 (1952), 123.

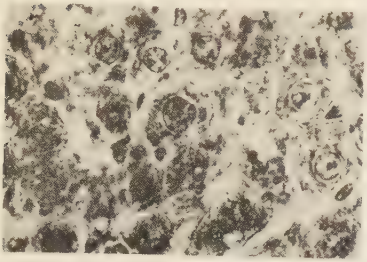
70. Tonutti, E. u. Fetzner, S.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 1 Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

71. Trémolieres, J., Derache, R.: Presse méd. 62 (1954), 534.

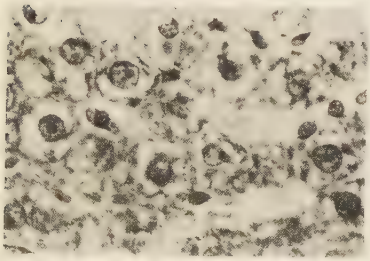
72. Würterle, A.: In: Probleme der fet. Endokrin. S. 91 Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)

73. Zander, J. u. Müller, H.A.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 13 (1953), 216.

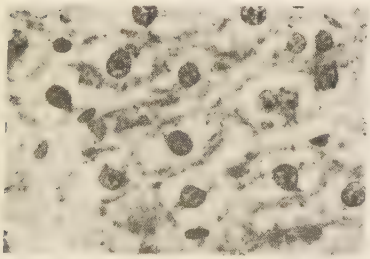
Mutterlebern, 315 fach



(1)
unbehandelt.

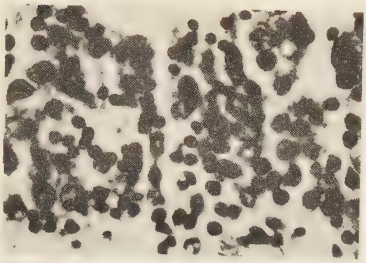


(2)
6 x 10 mg
Gruppe III
verändert.

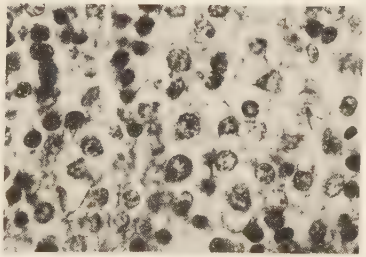


(3)
6 x 10 mg
Gruppe III
stark verändert.

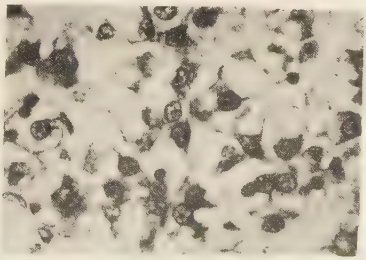
Foetale Lebern, 315 fach



(4)
unbehandelt.



(5)
4 x 5 mg
Gruppe III
verändert.



(6)
6 x 10 mg
Gruppe III
stark verändert.

Den Herren Professor Dr. H. Roemer, Dozent Dr. F.K. Beller, Dozent Dr. H.J. Spechter und Dr. K. Stenz bin ich für die Überlassung des Themas und die Anleitungen zu den Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

# L e b e n s l a u f

Am 23.3.1938 wurde ich als Sonn des Dr.med. Bruno Grzeschiuchna und seiner Ehefrau Johanna, geb. Quoos in Leisnig/Sachsen geboren.

Meine Kindheit verlebte ich in Hochweitzschen/Sachsen und in Rodewisch/Vogtland.

Nachdem ich 4 Jahre in Auerbach/Vogtland die Oberschule besucht hatte, begann ich 1956 das Studium der Medizin in Leipzig und konnte dies nach dem 3. Semester in Tübingen fortsetzen. Hier bestand ich 1959 das Physikum und arbeitete in den folgenden 3 Semestern an meiner Dissertation an der Tübinger Universitäts-frauenklinik.

Ab Wintersemester 1960/61 studierte ich in Hamburg und legte 1962 mein Staatsexamen ab.